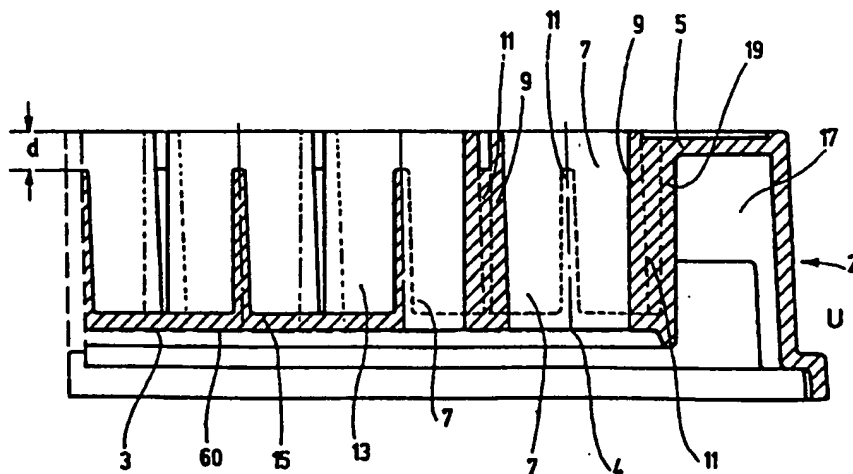



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01L 3/00, 7/00, G01N 21/25</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/42442</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Oktober 1998 (01.10.98)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 55%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00749</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Februar 1998 (11.02.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 12 484.4 25. März 1997 (25.03.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GREINER GMBH [DE/DE]; Galgenbergstrasse 9, D-72622 Nürtingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNEBEL, Günther [DE/DE]; Plettenbergstrasse 35, D-72622 Nürtingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: SCHRELL, Andreas usw.; Maybachstrasse 6A, D-70469 Stuttgart (DE).</p> </td> <td style="width: 45%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00749</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Februar 1998 (11.02.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 12 484.4 25. März 1997 (25.03.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GREINER GMBH [DE/DE]; Galgenbergstrasse 9, D-72622 Nürtingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNEBEL, Günther [DE/DE]; Plettenbergstrasse 35, D-72622 Nürtingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: SCHRELL, Andreas usw.; Maybachstrasse 6A, D-70469 Stuttgart (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00749</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Februar 1998 (11.02.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 12 484.4 25. März 1997 (25.03.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GREINER GMBH [DE/DE]; Galgenbergstrasse 9, D-72622 Nürtingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNEBEL, Günther [DE/DE]; Plettenbergstrasse 35, D-72622 Nürtingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: SCHRELL, Andreas usw.; Maybachstrasse 6A, D-70469 Stuttgart (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen.</i></p>			

(54) Title: MICROPLATE WITH TRANSPARENT BASE

(54) Bezeichnung: MICROPLATTE MIT TRANSPARENTEM BODEN



(57) Abstract

The invention concerns an improved microplate composed of at least one frame part and at least one base part, the base part being at most 500 μ m thick.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine verbesserte Microplatte, die aus mindestens einem Rahmenteil und mindestens einem Bodenteil aufgebaut ist, wobei das Bodenteil eine Dicke von maximal 500 μ m aufweist.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Microplatte mit transparentem Boden

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Microplatte besonders hoher Packungsdichte mit transparentem Boden sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Microplatten, die für Fluoreszenz-, Lumineszenz- oder Szintillations-Messungen, beispielsweise in biochemischen oder molekularbiologischen Fragestellungen eingesetzt werden, sind bekannt.

Neuere Lumineszenz- und Fluoreszenztechniken erfordern die Bereitstellung eingefärbter Microplatten mit transparentem Boden. Microplatten mit sechsundneunzig Vertiefungen stellen heute eine standardisierte Plattform für die automatische oder manuelle Bestimmung und Auswertung von Patientenproben in weitverbreiteten Analysegeräten dar. Eine gängige Methode für die Herstellung von eingefärbten Microplatten mit transparentem Boden ist die Ultraschallverschweißung eines eingefärbten Plattenrahmens mit einem transparenten Boden. Beide Teile werden vorzugsweise aus Polystyrol hergestellt. Problematisch zeigt sich jedoch immer wieder die absolute Abdichtung der sechsundneunzig Vertiefungen gegeneinander. Vielfach werden deshalb auch doppelte Schweißrippen angebracht, um eine größere Sicherheit zu erlangen.

Die EP 0 571 661 A1 offenbart eine Microplatte, die in Meßtechniken eingesetzt werden kann, bei denen Lichtemission oder Lichtdurchlässigkeit bestimmt wird. Die offenbarte Microplatte umfaßt ein küvettenbildendes oberes lichtundurchlässiges Rahmenteil sowie ein lichtdurchlässiges Bodenteil, das mittels Ultraschalleinsatzes an das obere Rahmenteil angeschweißt wurde. Bekannt sind auch Varianten dieser Microplatten, bei denen unterhalb des transparenten Bodenteils ein aus nicht transparentem Material hergestelltes Schutzgitter angebracht ist, das optische Fenster freiläßt. Bekannt ist es auch, derartige Microplatten in Mehrkomponenten-Spritzgießverfahren herzustellen, wobei mittels zweier Spritzformen die Rahmen- und Bodenteile hergestellt und zusammengefügt werden.

Bei den bekannten Microplatten erweist sich als Nachteil, daß die transparenten Bodenteile aufgrund ihrer Dicke von circa 1 mm unerwünschte, auf Lichtbrechung und Totalreflexion beruhende Lichtleitungseffekte aufweisen. Totalreflexion tritt immer dann auf, wenn Licht aus einem optisch dichteren Medium auf die Grenzfläche eines optisch dünneren fällt und der materialspezifische Grenzwinkel überschritten wird. Diese Eigenschaft wird heute bei der Lichtleitungstechnologie wirkungsvoll genutzt. Licht wird an dem einen Ende in den Lichtleiter eingespeist, durchläuft ihn aufgrund von Totalreflexion und kann am anderen Ende nahezu ungeschwächt wieder austreten. Dazu müssen die Wände der Fasern aber in optischen Dimensionen absolut

glatt sein. Ist dies nicht der Fall, wie bei spritzgegossenen Teilen, so wird bei jeder Reflexion das Licht nur teilweise totalreflektiert und kann deshalb in benachbarten Vertiefungen beziehungsweise Küvetten austreten. Der unerwünschte Lichtleitungseffekt tritt beispielsweise auch bei Durchlichtmessungen auf und zeichnet sich also unter anderem dadurch aus, daß der transparente Boden als Lichtleiter wirkt und für eine bestimmte Küvette eingestrahktes Licht in benachbarte Küvetten teilweise ablenkt. Dabei stellt man fest, daß mit zunehmender Dicke des Bodens auch der Lichtleitungseffekt zunimmt, das heißt die Meßgenauigkeit abnimmt. Zudem sind die bekannten Microplatten, ebenfalls aufgrund der Dicke ihrer transparenten Böden, nur bedingt für Radioaktivitäts-Messungen, zum Beispiel Szintillations-Messungen, geeignet.

Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende technische Problem liegt also darin, Microplatten bereitzustellen, die die vorgenannten Nachteile überwinden, insbesondere bei möglichst hoher Packungsdichte, das heißt, einer möglichst hohen Anzahl von Vertiefungen pro Microplatte, eine höhere Genauigkeit bei den optischen Messungen gewährleisten und überdies auch für radioaktive Bestimmungen geeignet sind.

Die Erfindung löst dieses Problem durch die Bereitstellung einer Microplatte mit den Merkmalen des Hauptanspruchs, insbesondere durch die Bereitstellung einer Microplatte mit mindestens einem Rahmenteil und mindestens einem dem Rahmenteil zu-

geordneten Bodenteil, wobei das mindestens eine Rahmenteil eine Vielzahl von Küvetten, insbesondere mindestens 384 Küvetten, umfaßt und das mindestens eine Bodenteil die Böden der Küvetten bildet und wobei das Bodenteil beziehungsweise die Böden der Küvetten eine Dicke von maximal 500 μm , vorzugsweise 20 - 500 μm , besonders bevorzugt 40 bis 100 μm , aufweisen.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einem Rahmenteil einer Microplatte das Teil einer Microplatte verstanden, das die nach oben und unten hin offenen Küvetten oder Vertiefungen, insbesondere deren Seitenwände, ausbildet. Unter dem Bodenteil einer Microplatte wird das die Küvetten und gegebenenfalls die Küvettenzwischenräume nach unten abschließende Teil einer Microplatte verstanden.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einer Küvette ein aus einem beliebigen Material, vorzugsweise Kunststoff, hergestelltes Gefäß verstanden, das als Näpfchen, Vertiefung, Bohrung, Aushöhlung oder Ähnliches ausgebildet sein kann und der Aufnahme von zu untersuchenden Proben dient.

In besonders bevorzugter Weise sind das gesamte Bodenteil oder nur die Teile des Bodenteils, die die Böden der Küvetten bilden, als Membran oder, insbesondere transparente, Folie ausgeführt. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einer Folie eine dünne, vorzugsweise flexible, Materialschicht verstanden, die keinerlei Durchbre-

chungen, Löcher oder ähnliches aufweist, und demgemäß luft- und flüssigkeitsundurchlässig ist. Eine Folie weist also keine Filterfunktion auf.

Die Erfindung stellt also in vorteilhafter Weise eine Microplatte zur Verfügung, die aufgrund der nur sehr geringen Dicke des Bodenteils beziehungsweise der Böden der Küvetten eine Vielzahl von Vorteilen und Anwendungen ermöglicht. Aufgrund der geringen Dicke des Bodenteils beziehungsweise der Böden der einzelnen Küvetten ist es beispielsweise besonders vorteilhaft möglich, Radioaktivitätsbestimmungen durchzuführen. Sofern das Bodenteil als transparente Folie ausgeführt ist, ergibt sich der Vorteil, daß der unerwünschte Lichtleitungseffekt erheblich reduziert wird, so daß die Messungen mit gegenüber dem Stand der Technik erheblich vergrößerter Genauigkeit durchgeführt werden können. Sofern das Bodenteil als Membran ausgeführt wird, kann eine gegebenenfalls erwünschte Nährstoffdiffusion von unten durch die Membran hindurch in die auf der Membran in der Küvette wachsenden Zellen besonders effizient und weitgehend ungehindert erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Microplatten eignen sich daher für jedwede Art von Fluoreszenz-, Lumineszenz-, colorimetrischen, Chemilumineszenz- oder Radioaktivitätsmessungen, zum Beispiel Szintillationsmessungen. Die erfindungsgemäßen Microplatten können in ELISA-Tests, DNA- und RNA-Hybridisierungen, Antikörpertiterbestimmungen, Protein-, Peptid-, Immuno-Tests, PCR- und rekombinanten DNA-Techniken,

Hormon- und Rezeptor-Bindetests und ähnlichem eingesetzt werden. Da in bevorzugter Weise vorgesehen ist, das Bodenteil beziehungsweise die Böden der einzelnen Küvetten transparent, also lichtdurchlässig, auszuführen, können optische Geräte sowohl oberhalb als auch unterhalb der Microplatte angeordnet werden. Zudem ist es möglich, die in den Küvetten enthaltenen Proben lichtmikroskopisch zu untersuchen.

Die erfindungsgemäße Microplatte weist mindestens ein Rahmenteil und mindestens ein dem Rahmenteil zugeordnetes Bodenteil auf. Das mindestens eine Rahmenteil ist vorzugsweise im wesentlichen rechteckig ausgeführt und umfaßt eine Vielzahl von nach oben und unten offenen Küvetten in einer Stützplatte, wobei die Seitenwände der Küvetten von dem in diesem Bereich als Stützplatte ausgeführten Rahmenteil gebildet werden. Die in dem Rahmenteil ausgebildeten Küvetten können im Querschnitt kreisförmig, sechseckig, quadratisch oder anders geometrisch ausgebildet sein. Die Küvetten sind in der Stützplatte des Rahmentails matrixförmig oder in Reihe angeordnet. Die Küvetten können in der Stützplatte als beispielsweise durch Stege miteinander verbundene distinkte Einzelküvetten, als Bohrungen in einer ansonsten massiven Stützplatte oder als Kombination von beiden ausgeführt sein.

Die Erfindung sieht insbesondere in vorteilhafter Ausführungsform Microplatten mit hoher Packungsdichte vor, das heißt Microplatten, die Standardabmessungen aufweisen, gleichzeitig aber sehr viele

Küvetten beinhalten. Insbesondere ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäße Microplatte mit Standardabmessung (SBS-Standardabmessung, vergleiche Beschreibung zu Figur 1) mindestens 384 Küvetten aufweist. Selbstverständlich sind auch darüber oder darunter liegende Anzahlen von Küvetten pro Microplatte möglich. Pro Rahmenteil können also zum Beispiel sechs, zwölf, vierundzwanzig, achtundvierzig, sechsundneunzig oder Vielfache davon, beispielsweise in besonders vorteilhafter Ausführung 384, 768, 864, 1536 oder 6144 Küvetten vorhanden sein.

Das Rahmenteil wird im Spritzgießverfahren auf das maximal 500 µm dicke Bodenteil aufgebracht, das somit die Küvetten von unten verschließt und gleichsam für jede einzelne Küvette den Boden bereitstellt. Die erfindungsgemäße Microplatte kann beispielsweise aus einem solchen Rahmenteil und einem diesem Rahmenteil zugeordneten Bodenteil bestehen. Erfindungsgemäß kann jedoch auch vorgesehen sein, ein oder vorzugsweise mehrere Rahmenteile herausnehmbar in einem in der Mitte offenen Grundrahmen anzuordnen. Eine derartige Microplatte umfaßt demgemäß einen Grundrahmen und in dem Grundrahmen angeordnete, jeweils mit einem Bodenteil versehene Rahmenteile.

Die Erfindung sieht in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform vor, das Rahmenteil weiß oder schwarz einzufärben oder auch transparent beziehungsweise naturfarben auszuführen. In besonders bevorzugter Weise ist vorgesehen, das Rahmenteil aus einem Materialtyp oder einem Materialgemisch

herzustellen, das eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit gewährleistet, beispielsweise durch Einschluß von Metallspänen, wie Nickel- oder Edelstahlspänen oder von Ruß.

Die Erfindung sieht in einer besonders bevorzugten Ausführungsform vor, das Rahmenteil aus Acrylbutadienstyrol (ABS), Polyamid (PA), Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polypropylen (PP) oder Styrolacrylnitril (SAN) herzustellen.

Die Erfindung sieht in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung vor, die Folie transparent oder eingefärbt auszuführen. Erfindungsgemäß kann vorgesehen sein, eine Folie mit erhöhter Wärmeleitfähigkeit einzusetzen, beispielsweise durch Einsatz von Aluminium als Folienmaterial. In besonders bevorzugter Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, die Folie mehrschichtig aufzubauen, wobei beispielsweise die dem Rahmenteil zugewandte Schicht der Folie einer besonders guten Verbindung zum Rahmenteil dient, während die dem Rahmenteil abgewandte Schicht der Folie einer Stabilitätsverbesserung dient.

In besonders bevorzugter Weise wird die Folie aus Acrylbutadienstyrol (ABS), Polyamid (PA), Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polypropylen (PP) oder Styrolacrylnitril (SAN) hergestellt und besteht aus diesen Materialien oder deren Gemischen.

In besonders bevorzugter Ausführungsform werden die erfindungsgemäß vorgesehenen Membranen aus Polyamid (PA6, PA66), Polyester (PET, PETG), Polycarbonat (PC), Cellulose, Cellulosederivat oder regenerierter Cellulose hergestellt und bestehen aus diesen Materialien oder deren Gemischen.

Die Erfindung sieht in bevorzugter Weise vor, daß das Bodenteil eine konstante Dicke aufweist und über seine gesamte Größe aus dem gleichen Material hergestellt ist. Die Erfindung sieht jedoch auch vor, daß das Bodenteil nur in den Bereichen die erfindungsgemäß vorgesehene Dicke von maximal 500 μm aufweist, in denen das Bodenteil den Boden der jeweiligen Küvette bildet, während in den Bereichen zwischen den Küvettenböden und/oder in den Bereichen unterhalb der Küvettenseitenwände eine größere Dicke des Bodenteils vorgesehen ist und/oder eine andere Materialzusammensetzung.

Die Erfindung sieht in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung vor, unterhalb des Bodenteils eine Trägerstruktur vorzusehen, die der Stabilisierung des Bodenteils dient und an diesem oder dem Rahmenteil selbst angeschweißt oder aufgespritzt sein kann. In vorteilhafter Weise läßt diese Trägerstruktur jeweils unterhalb der Küvettenböden ein optisches Fenster frei.

Die Erfindung sieht ferner vor, daß mindestens eine, vorzugsweise zwei, Ecken des Rahmenteils oder des Grundrahmens abgeschrägt oder sonstwie markiert

sind, so daß eine eindeutige Orientierung vorgenommen werden kann.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Microplatten aus mindestens einem Rahmenteil und mindestens einem Bodenteil, wobei das Bodenteil eine Dicke von maximal 500 μm aufweist. Die Erfindung sieht vor, die erfindungsgemäßen Microplatten in einem einstufigen Verfahren herzustellen, wobei das als Folie oder Membran ausgeführte Bodenteil in einer Spritzgieß-Vorrichtung angeordnet und anschließend eine auf 200 bis 300°C, vorzugsweise 250°C, erhitzte und plastifizierte Formmasse zur Herstellung des Rahmenteils in die Spritzgieß-Vorrichtung eingespritzt und auf dem Bodenteil angebracht wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren sieht vor, eine dünne, vorgestanzte Folie oder Membran, vorzugsweise mit einer Dicke von 60 μm , in eine Spritzgießform einzulegen und mit dem verwendeten Material für das Rahmenteil zu umspritzen sowie zu verbinden. Das Material kann sowohl transparent als auch hochdeckend weiß oder schwarz eingefärbt sein. Das Fixieren der Folie oder Membran kann sowohl mit Vakuum über kleine Kanalspalte erfolgen, die aber keine sichtbaren Abdrücke am Formteil hinterlassen, als auch über eine elektrostatische Aufladung von Folie beziehungsweise Membran und/oder Spritzgieß-Werkzeug erfolgen.

Mit diesem Verfahren lassen sich zum Beispiel Polystyrol-, Polymethylmethacrylat-, Polyester- oder

Polycarbonatfolien oder Membranen im Dickenbereich von 20 bis 500 μm umspritzen. Dabei ist erfindungsgemäß bevorzugt vorzusehen, daß sich Folie oder Membran und umspritzte Formmasse gut miteinander verbinden. Gegebenenfalls ist die Folie oder Membran erfindungsgemäß in Corona- oder Plasmaprozessen vorzubehandeln beziehungsweise mit geeigneten Haftvermittlern zu aktivieren. Die Temperaturbeständigkeit des Verbundes ist abhängig von der Folie oder Membran und der zur Herstellung des Rahmenteils eingesetzten Formmasse und liegt zum Beispiel bei Polystyrol bei circa 50°C. In bevorzugter Weise ist vorzusehen, daß keine thermische Verformung der Folie oder Membran auftritt, wenn die erhitzte Formmasse (circa 250°C) eingespritzt wird. Das Spritzgießwerkzeug ist so auszulegen, daß die Folie oder Membran nicht verschoben wird.

Mittels geeigneter Folien oder Membranen können mit dieser Verfahrenstechnik sehr vielfältige Zielsetzungen realisiert werden. Dazu gehören bessere Gebrauchseigenschaften, wie hohe Lichtdurchlässigkeit und gute Chemikalienbeständigkeit. Weiterhin können die Folienoberflächen erfindungsgemäß in Plasma- oder Coronaprozessen hydrophylisiert oder hydrophobiert werden und funktionelle Aminogruppen eingebaut werden. Einsatz finden erfindungsgemäß modifizierte Microplatten in Immunoassays und der Zellkultivierung. Erfindungsgemäß können auch Membranen umspritzt werden, die für Zellkulturtechniken und Filtrationsprozesse zu verwenden sind.

Eine eventuell notwendige Sterilisation mit beschleunigten Elektronen oder Gamma-Quanten führt zu keinen nennenswerten Veränderungen in den Materialien.

Die Verwendung eines angepaßten Werkzeugs ermöglicht es, sowohl Klein- als auch Großserien kostengünstig herzustellen. Ohne lange Unterbrechung der Produktion können so verschiedene Folien- und Oberflächenqualitäten angefertigt werden.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

Die Erfindung wird anhand von Ausführungsbeispielen und den zugehörigen Figuren näher erläutert.

Die Figuren zeigen:

- Figur 1 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Microplatte mit 96 Vertiefungen,
- Figur 2 einen versetzten Querschnitt durch die Microplatte der Figur 1,
- Figur 3 einen weiteren Querschnitt durch die Microplatte der Figur 1,
- Figur 4 eine Ansicht von unten auf das Bodenteil der Microplatte gemäß Figur 1,
- Figur 5 einen Ausschnitt aus der Figur 4,

- Figur 6 einen Ausschnitt der Querschnittsdarstellung der Figur 2,
- Figur 7 einen Ausschnitt aus der Figur 6,
- Figur 8 eine alternative Ausführungsform der Erfindung mit in einem Grundrahmen angeordneten Rahmenteilern,
- Figur 9 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Microplatte mit 384 Vertiefungen und
- Figur 10 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Microplatte mit 1536 Vertiefungen.

Die Figur 1 zeigt eine Microplatte 1 mit einem rechteckigen, abgerundete Ecken aufweisenden Rahmenteil 2 aus weißem, deckend eingefärbtem Polystyrol und einem diesem zugeordneten, hier nicht dargestellten, Bodenteil 3. Das Rahmenteil 2 ist einstückig ausgeführt, hält die Standardabmessungen des SBS (Society of Biomolecular Screening)-Standards ein (MIPTEC Standardisierungsentwurf vom 12.10.1996) und weist eine Stützplatte 5 auf, in der Küvetten 7 in Form einer 8x12 Matrix ausgebildet sind. Die im Querschnitt kreisförmigen Küvetten 7 sind nach oben hin offen, und ihre Seitenwände 9 werden durch die Stützplatte 5 ausgeformt. Die Küvettenseitenwände 9 sind zu den jeweils benachbarten Küvettenseitenwänden beziehungsweise der Rahmeninnenwand 19 des Rahmenteils 2 mittels Stegen 11 verbunden. Zwischen den Seitenwänden 9 der Küvetten

7 sind daher Zwischenräume 13 angeordnet. Diese Zwischenräume 13 sind nach oben hin offen, während sie nach unten durch eine Abschlußplatte 15 (Figur 2) verschlossen sind. Das Rahmenteil 2 weist zwei abgeschrägte Ecken 27 auf. Die einzelnen Küvetten 7 sind mittels einer alphanumerischen und numerischen Matrixbeschriftung identifizierbar.

Die Figur 2 stellt einen versetzten Querschnitt durch die Microplatte nach Figur 1 dar. Die Figur 6 zeigt einen Detailausschnitt der Figur 2. Zu erkennen ist, daß die Microplatte 1 in ihrem Randbereich über den gesamten Umfang eine nach unten geöffnete, durch die Stützplatte 5 gebildete hohle Wand 17 aufweist. Die von der Stützplatte 5 gebildete Seitenwände 9 aufweisenden Küvetten 7 sind jeweils über vier Stege 11, die im 90°-Winkel zueinander angeordnet sind, mit den angrenzenden Küvetten 7 oder der Rahmeninnenwand 19 verbunden. Die Rahmeninnenwand 19 bildet somit gleichermaßen die innere, dem Küvettenbereich zugewandte Innenseite der hohlen Wand 17 und umschließt den gesamten Küvettenbereich 65. Zu erkennen sind ferner die nach oben hin offenen und nach unten durch die von der Stützplatte 5 gebildeten Abschlußplatte 15 abgeschlossenen Zwischenräume 13. Die Abschlußplatte 15 schließt lediglich die zwischen den Küvetten 7 gelegenen Zwischenräume 13 nach unten ab, nicht jedoch die Küvetten 7 selbst. Den Figuren 2 und 6 ist ferner zu entnehmen, daß die Stege 11 nicht vollständig die Höhe der Küvetten 7 erreichen, sondern in einem Abstand d unterhalb der Oberkante der Küvetten 7 enden. Selbstverständlich ist es auch mög-

lich, je nach Geometrie der Küvetten, auf die Stege, die Zwischenräume, die Abschlußplatte und/oder die Rahmeninnenwand zu verzichten.

Die Figur 6 verdeutlicht, daß sowohl die nach unten hin offenen Küvetten 7 als auch die Abschlußplatte 15 von einer Folie 3 überdeckt sind. Die Folie 3 weist eine konstante Dicke von 60 μm auf und ist aus Polystyrol hergestellt. Der Lichtdurchtritt wird über den gesamten Innendurchmesser der Küvetten 7 nicht behindert. Die Folie 3 bildet die Böden 4 der Küvetten 7 und überdeckt in den Bereichen 60 die Abschlußplatte 15.

Die Figur 3 stellt einen versetzten Querschnitt quer zu Längsachse der Microplatte nach Figur 1 dar. Die Figur 7 stellt eine Detailansicht der Figur 3 dar. Den beiden Figuren kann ebenfalls die nach unten geöffnete, von der Stützplatte 5 gebildete, über den gesamten Umfang der Microplatte 1 umlaufende hohle Wand 17 entnommen werden. Dargestellt sind ferner die den Küvettenbereich 65 umschließende Rahmeninnenwand 19, die die Küvetten 7 verbindenden Stege 11 sowie die Seitenwände 9 der Küvetten 7. Die Figur 7 zeigt im Detail einen unteren Eckbereich der in Figur 3 gezeigten Microplatte 1. Dargestellt ist die von der Stützplatte 5 des Rahmenteils 2 ausgebildete hohle Wand 17 mit ihrer Rahmeninnenwand 19 sowie dem Steg 11 und der Seitenwand 9 der Küvette 7. Deutlich zu erkennen ist die den gesamten Küvettenbereich 65 umschließende Rahmeninnenwand 19, die über das Niveau der Abschlußplatte 15 hinaus nach unten mit einem Fort-

satz 21 hervorspringt. Dargestellt ist ferner das als Folie ausgeführte Bodenteil 3, das lückenlos den gesamten Küvettenbereich 65 nach unten hin überdeckt. Sowohl die Abschlußplatte 15 als auch die nach unten hin geöffneten Küvetten 7 werden durch die Folie überdeckt, so daß die Küvetten einen Flachboden 4 aufweisen.

Die Figur 4 stellt die Microplatte 1 von unten her dar. Dargestellt ist die von der Stützplatte 5 des Rahmentails 2 gebildete hohle Wand 17 mit ihrer Rahmeninnenwand 19. Dargestellt sind ferner Verbindungsstege 23 zwischen der Rahmeninnenwand 19 und der Rahmenaußenwand 25 des Rahmentails 2. Zu erkennen sind die nach unten hin durch das transparente, als Folie ausgeführte Bodenteil 3 abgedeckten Küvetten 7 mit ihrer Seitenwand 9 sowie den Stegen 11. Zu erkennen ist ferner, daß auch die Abschlußplatte 15, die die Zwischenräume 13 nach unten hin abschließt, durch das Bodenteil 3 überdeckt ist.

Die Figur 5 stellt eine Detailansicht der Figur 4 dar und verdeutlicht, daß das Bodenteil 3 den gesamten Küvettenbereich 65 des Rahmentails 2 nach unten hin abschließt.

Die Figur 8 stellt eine weitere Ausführungsform der Erfindung dar. In einem in der Mitte hin offenen Grundrahmen 30 sind acht jeweils aus einem acht Küvetten in Streifenform aufweisende Rahmen- 2 und Bodenteil 3 aufgebaute Einheiten mittels der Griffflächen 67 herausnehmbar angeordnet.

In den Figuren 9 und 10 werden Microplatten dargestellt, die ebenfalls Standardabmessungen aufweisen (SBS), allerdings erheblich mehr Küvetten beinhalten. Gleiche oder funktionsähnliche Elemente werden mit gleichen Bezugsziffern versehen. Die Figur 9 zeigt eine Microplatte 1, die in Form einer 16 x 24 Matrix 384 Küvetten 7 aufweist. Die Küvetten sind im Querschnitt betrachtet quadratisch. Dargestellt ist auch die alphabetische und numerische Beschriftung der Matrix.

Die Figur 10 stellt eine Microplatte 1 dar, die in Form einer 32 x 48 Matrix 1536 Küvetten 7, ebenfalls mit im Querschnitt betrachtet quadratischer Grundfläche, aufweist.

Die Herstellung der Microplatte 1 verlief wie folgt: Eine transparente Polystyrolfolie mit einer Dicke von 60 μm wurde in einem Spritzgießwerkzeug positioniert. Die Anordnung erfolgte in einer Weise, daß die einzuspritzende Formmasse die Folie nicht unterspritzen kann und größeren Staubpartikeln der Zutritt in den Spritzraum verwehrt wird. Zur Herstellung des Rahmenteils 2 wurde weiß eingefärbtes Polystyrol verwendet. Dieses wurde in einem Zylinder zunächst auf 260°C erhitzt und so in einen plastischen Zustand versetzt. Anschließend wurde die plastifizierte Formmasse mittels einer Förderschnecke unter einem Druck von 1.000 bar aus dem Zylinder gedrückt und rasch in das gekühlte, geschlossene Werkzeug eingespritzt, in dem die Folie positioniert worden war. Das Formteil erstarrte unter einer Nach-Druckbeaufschlagung von circa 250

bar, wobei die Schrumpfung des erkaltenden Formteils durch Nachdrücken von plastischer Masse kompensiert wird. Die Nachdruckzeit bis zum Erstarren betrug einige Sekunden, kann aber auch bei großen und dickwandigen Teilen mehrere Minuten betragen. Nach Abkühlen und Erstarren wird das auf die Folie aufgebrachte Formteil ausgestoßen.

Ansprüche

1. Microplatte mit mindestens einem Rahmenteil und mindestens einem dem Rahmenteil zugeordneten Bodenteil, wobei das mindestens eine Rahmenteil eine Vielzahl von Küvetten aufweist und das mindestens eine Bodenteil die Böden der Küvetten ausbildet, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) der Küvetten (7) eine Dicke von maximal 500 μm aufweisen.
2. Microplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Rahmenteil Standardabmessungen aufweist und mindestens 384 Küvetten beinhaltet.
3. Microplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Bodenteil (3) als Membran oder Folie ausgebildet ist.
4. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) als Membran ausgebildet sind.
5. Microplatte nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus Polyamid, Polyester, Polycarbonat, Cellulose, Cellulosederivat oder regenerierter Cellulose aufgebaut ist.
6. Microplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) als Folie ausgebildet sind.

7. Microplatte nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie aus Acrylbutadienstyrol, Polyamid, Polycarbonat, Polystyrol, Polymethylmethacrylat, Polypropylen oder Styrolacrylnitril aufgebaut ist.
8. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) oder Bodenteile (3) eine Dicke von 20 bis 500 μm , vorzugsweise 60 μm , aufweisen.
9. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) weiß oder schwarz eingefärbt, transparent oder naturfarben ist.
10. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit aufweist.
11. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) zusätzliche Metallspäne oder Ruß enthält.
12. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie transparent oder eingefärbt ist.
13. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit aufweist.

14. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie mehrschichtig aufgebaut ist.

15. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) der Microplatte (1) in einem in der Mitte offenen Grundrahmen (30) angeordnet ist.

16. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) oder der Grundrahmen (30) im wesentlichen rechteckig sind.

17. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Küvetten (7) in dem Rahmenteil (2) in Matrixform oder in Reihe angeordnet sind.

18. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) und/oder der Grundrahmen (30) mindestens eine abgeschrägte Ecke (27) aufweisen.

19. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Küvetten (7) im Querschnitt quadratisch, sechseckig oder kreisförmig sind.

20. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unterhalb des mindestens einen Bodenteils (3) eine, vorzugsweise gitterartige, Trägerstruktur angeordnet ist.

21. Verfahren zur Herstellung von mindestens ein Rahmen- und mindestens ein Bodenteil aufweisenden Microplatten, insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Folie oder eine Membran einer Dicke von maximal 500 μm in einem Spritzgießwerkzeug angeordnet, das Material für das Rahmenteil (2) auf 200 bis 300°C erhitzt und so plastifiziert, das plastifizierte Material des Rahmenteils (2) unter hohem Druck in das Spritzgießwerkzeug eingespritzt, abgekühlt und erstarrt wird.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das plastifizierte Material des Rahmenteils (2) unter einem Druck von 200 bis 1.300 bar, vorzugsweise 1.000 bar, in das Spritzgießwerkzeug eingespritzt wird.

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Rahmenteil (2) in dem Spritzgießwerkzeug unter einem Nachdruck von 100 bis 500 bar erstarrt.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 10 Juli 1998 (10.07.98) eingegangen;
ursprüngliche Ansprüche 1-23 durch neue Ansprüche 1-22 ersetzt (4 Seiten)]

1. Microplatte mit mindestens einem Rahmenteil und mindestens einem dem Rahmenteil zugeordneten Bodenteil, wobei das mindestens eine Rahmenteil eine Vielzahl von Küvetten aufweist und das mindestens eine Bodenteil die Böden der Küvetten ausbildet, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) der Küvetten (7) eine Dicke von maximal 500 µm aufweisen und wobei das Rahmenteil Standardabmessungen aufweist und mindestens 384 Küvetten beinhaltet.

2. Microplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Bodenteil (3) als Membran oder Folie ausgebildet ist.

3. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) als Membran ausgebildet sind.

4. Microplatte nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus Polyamid, Polyester, Polycarbonat, Cellulose, Cellulosederivat oder regenerierter Cellulose aufgebaut ist.

5. Microplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) als Folie ausgebildet sind.

6. Microplatte nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie aus Acrylbutadienstyrol, Polyamid, Polycarbonat, Polystyrol, Polymethylmethacrylat, Polypropylen oder Styrolacrylnitril aufgebaut ist.

7. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Böden (4) oder Bodenteile (3) eine Dicke von 20 bis 500 μm , vorzugsweise 60 μm , aufweisen.

8. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) weiß oder schwarz eingefärbt, transparent oder naturfarben ist.

9. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit aufweist.

10. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) zusätzliche Metallspäne oder Ruß enthält.

11. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie transparent oder eingefärbt ist.

12. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie eine erhöhte Wärmeleitfähigkeit aufweist.

-25-

13. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie mehrschichtig aufgebaut ist.

14. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) der Microplatte (1) in einem in der Mitte offenen Grundrahmen (30) angeordnet ist.

15. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) oder der Grundrahmen (30) im wesentlichen rechteckig sind.

16. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Küvetten (7) in dem Rahmenteil (2) in Matrixform oder in Reihe angeordnet sind.

17. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Rahmenteil (2) und/oder der Grundrahmen (30) mindestens eine abgeschrägte Ecke (27) aufweisen.

18. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Küvetten (7) im Querschnitt quadratisch, sechseckig oder kreisförmig sind.

19. Microplatte nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unterhalb des mindestens einen Bodenteils (3) eine, vorzugsweise gitterartige, Trägerstruktur angeordnet ist.

20. Verfahren zur Herstellung von mindestens ein Rahmen- und mindestens ein Bodenteil aufweisenden Microplatten, insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Folie oder eine Membran einer Dicke von maximal 500 μm in einem Spritzgießwerkzeug angeordnet, das Material für das Rahmenteil (2) auf 200 bis 300°C erhitzt und so plastifiziert, das plastifizierte Material des Rahmenteils (2) unter hohem Druck in das Spritzgießwerkzeug eingespritzt, abgekühlt und erstarrt wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet**, daß das plastifizierte Material des Rahmenteils (2) unter einem Druck von 200 bis 1.300 bar, vorzugsweise 1.000 bar, in das Spritzgießwerkzeug eingespritzt wird.

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 20 oder 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Rahmenteil (2) in dem Spritzgießwerkzeug unter einem Nachdruck von 100 bis 500 bar erstarrt.

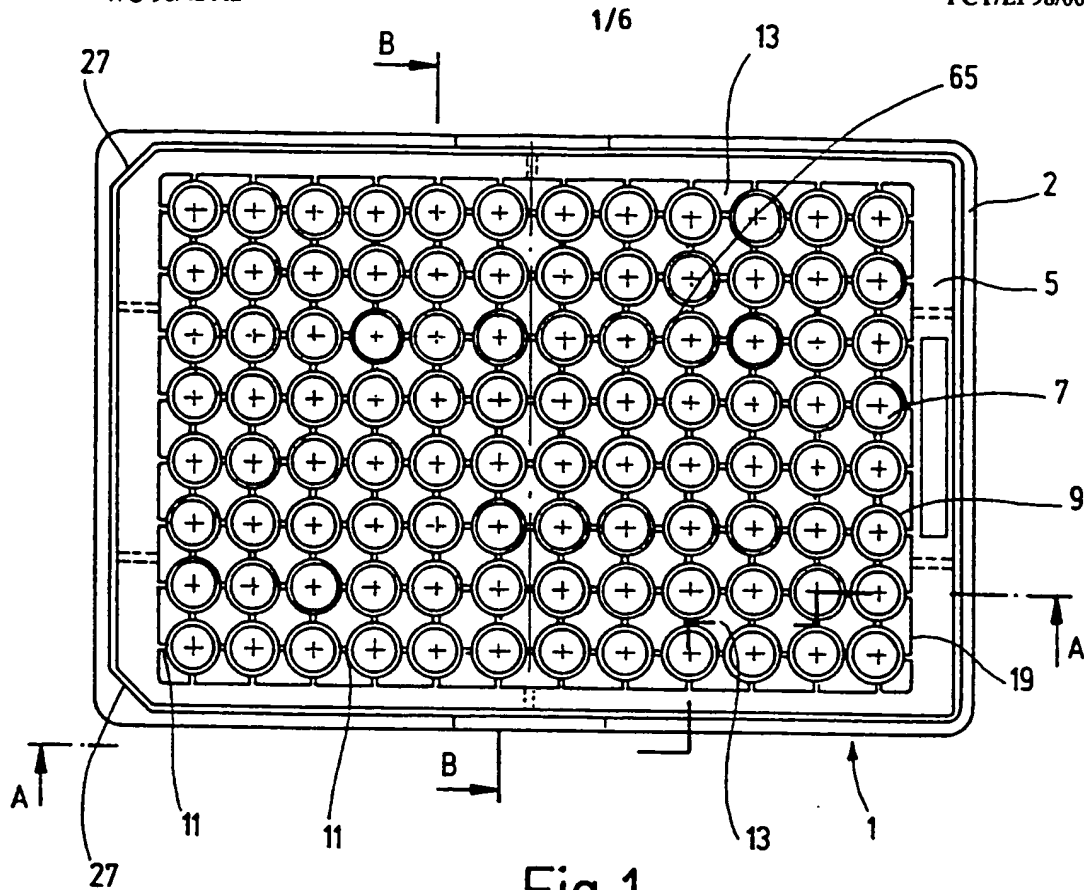


Fig. 1

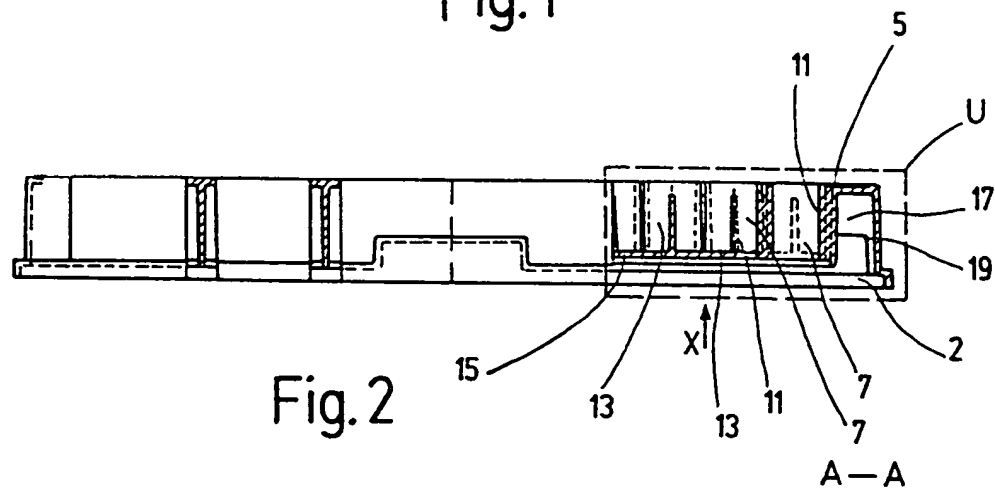


Fig.2

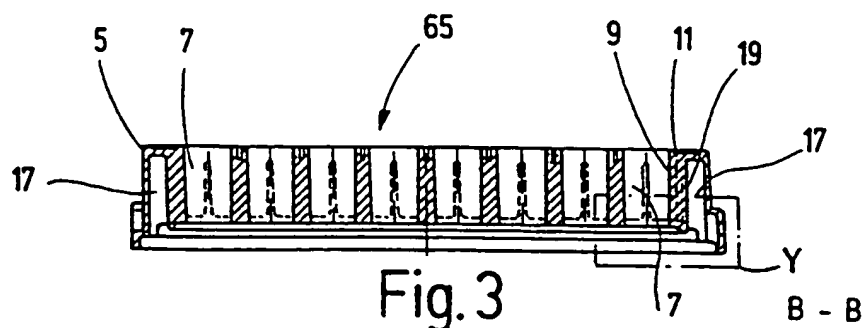


Fig. 3

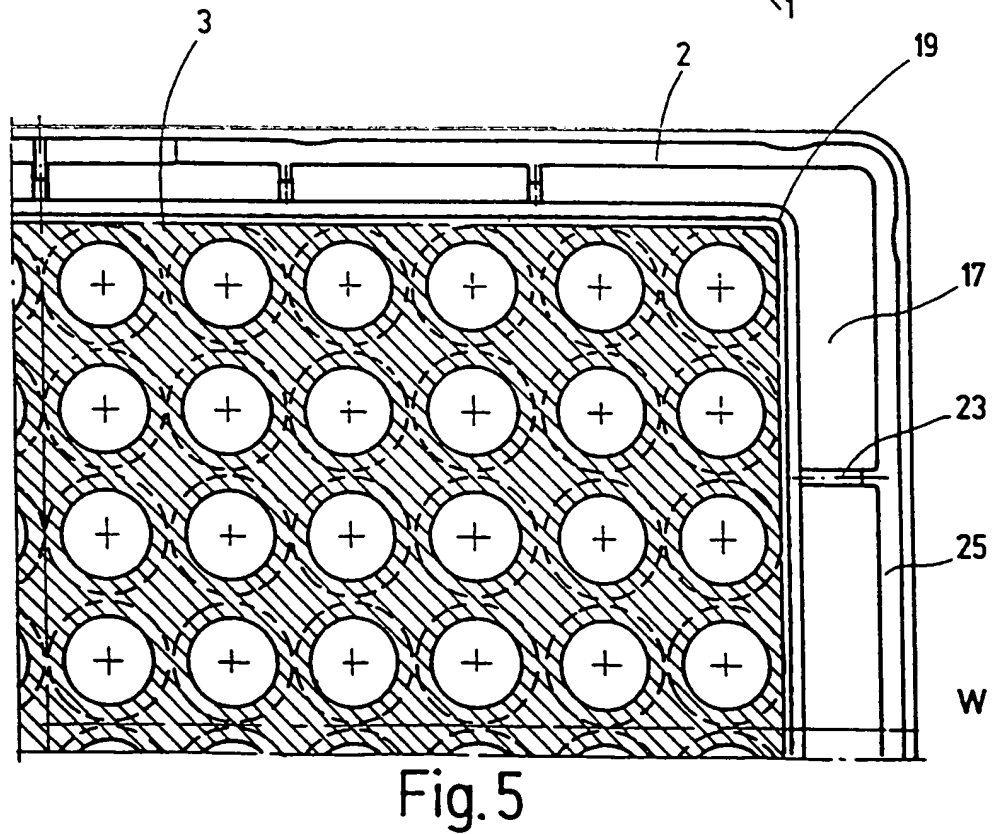
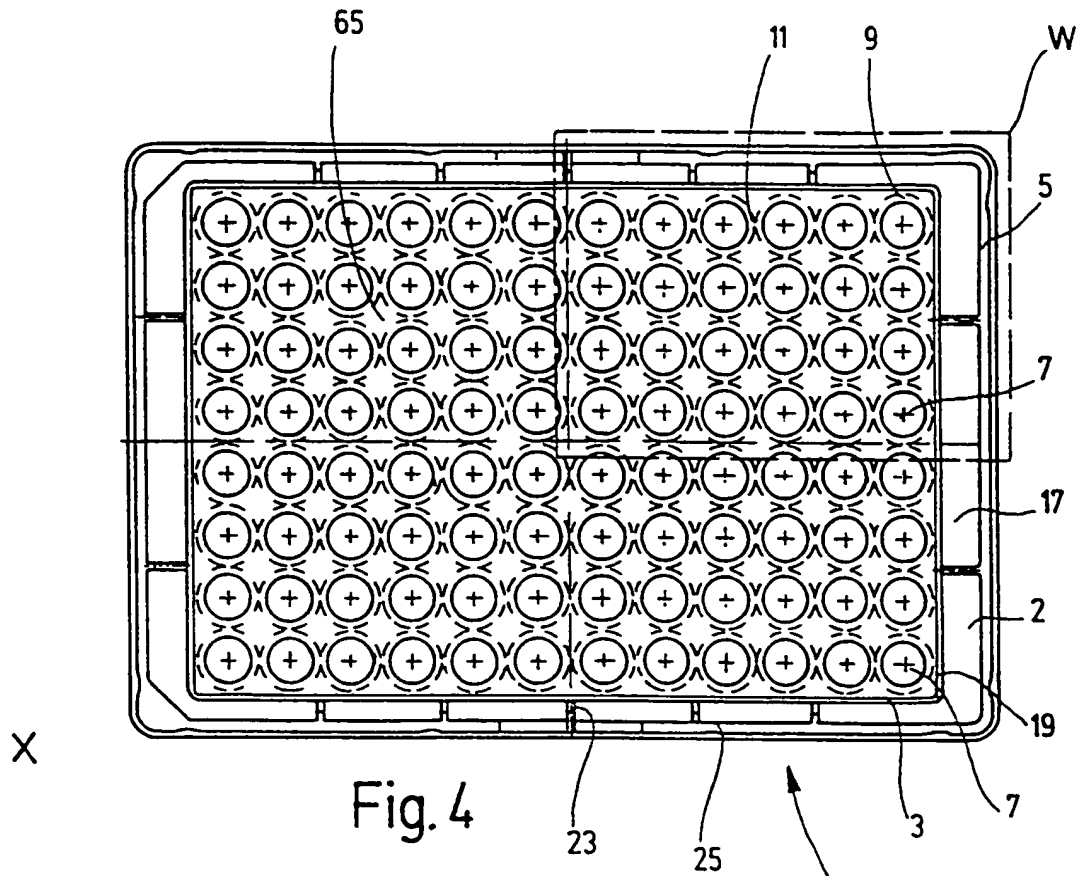


Fig. 7

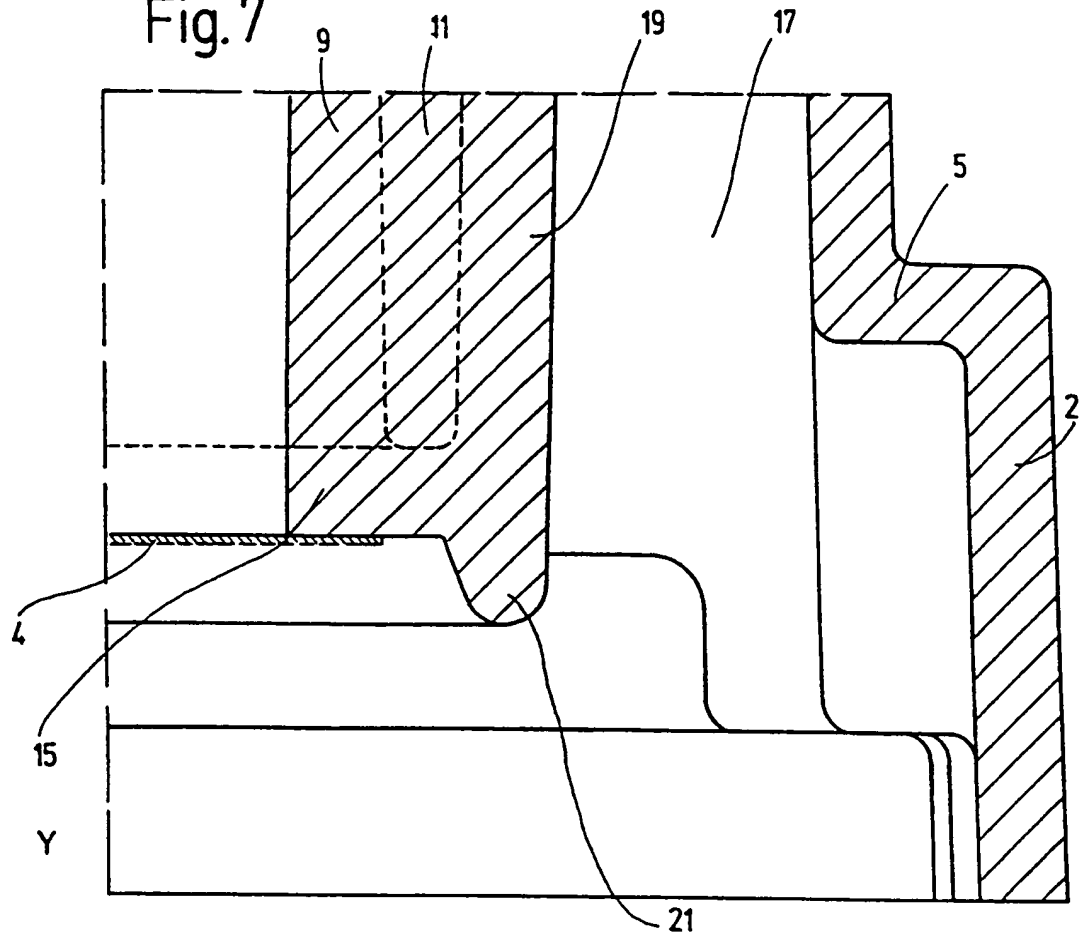
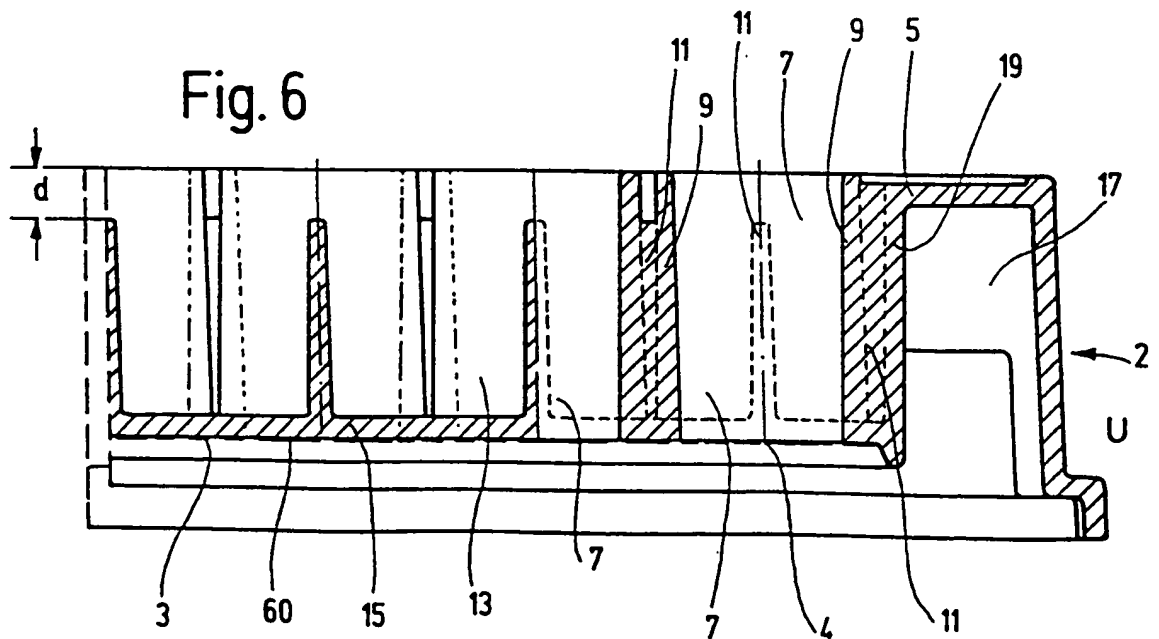


Fig. 6



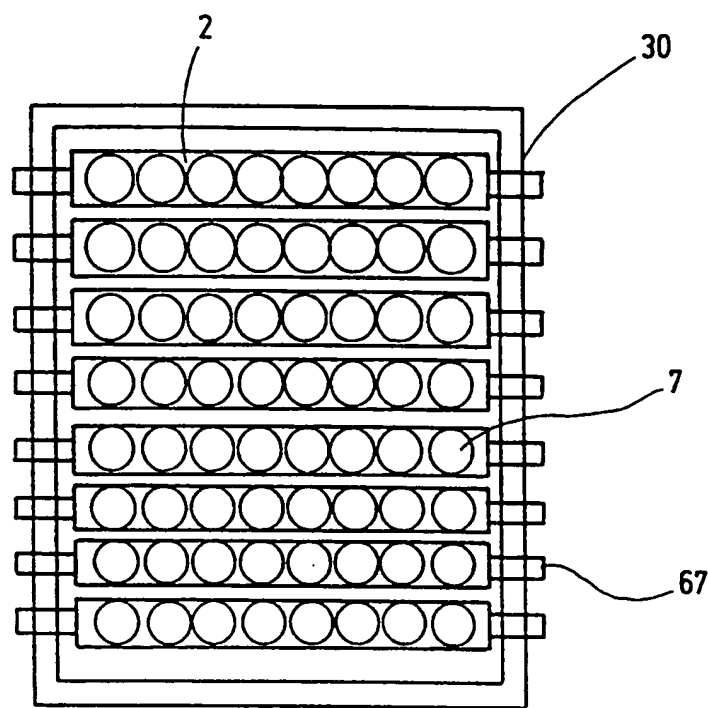


Fig. 8

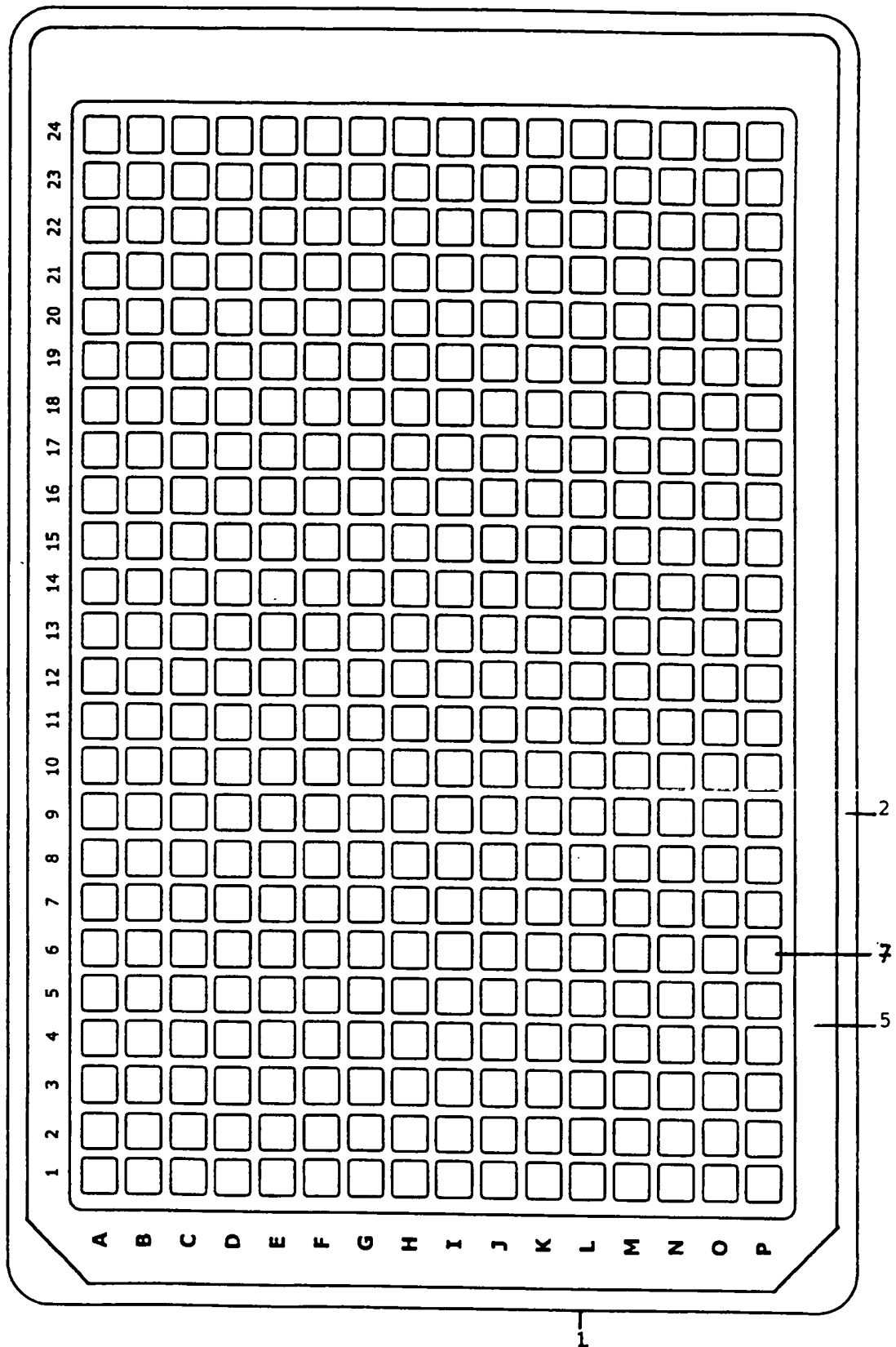


Fig. 9

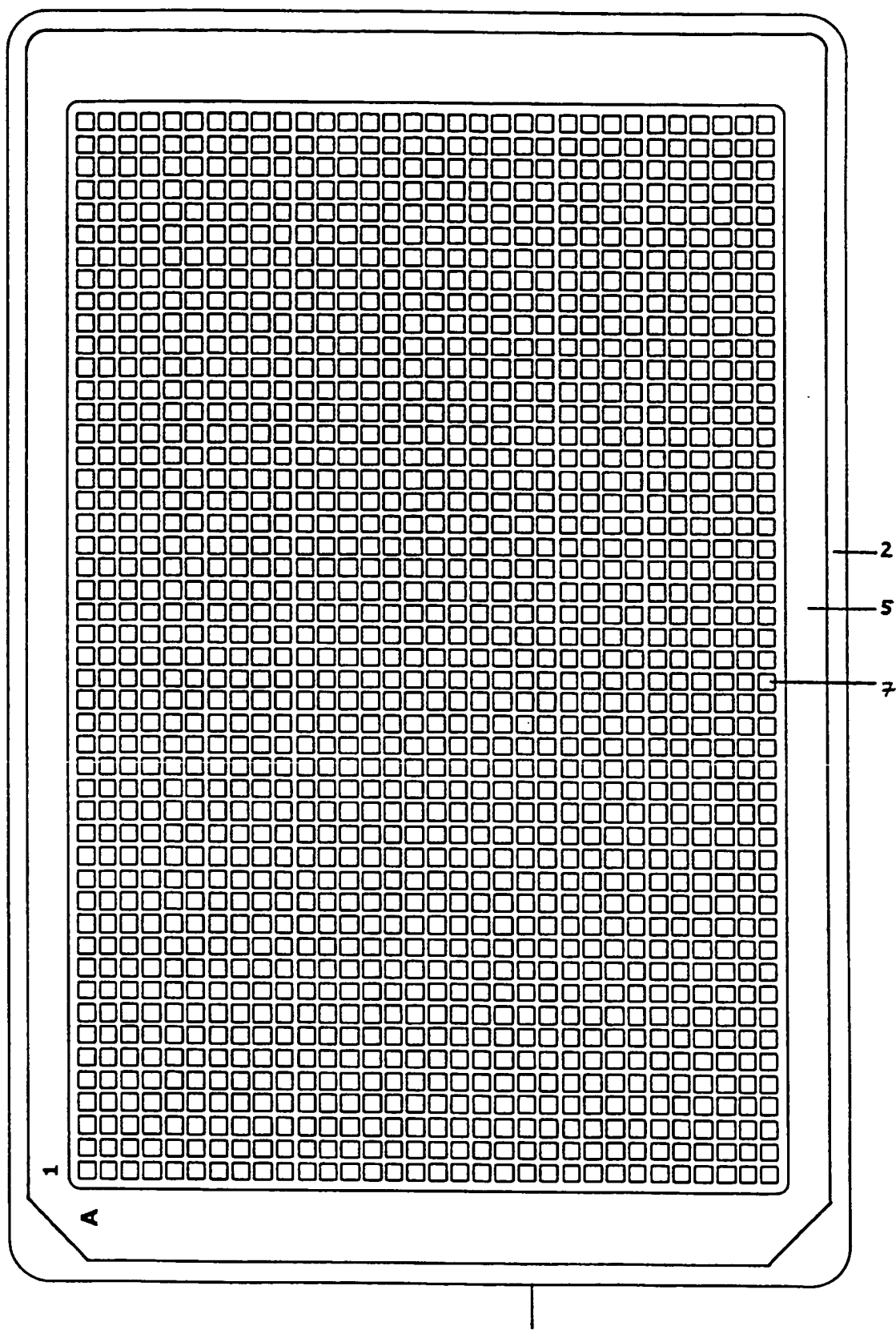


Fig. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00749

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01L3/00 B01L7/00 G01N21/25

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 487 872 A (HAFEMAN DEAN G ET AL) 30 January 1996	1; 3, 4, 6-8, 12, 15-19
A	see column 2, line 3 - column 2, line 16 see column 3, line 6 - column 3, line 29 see column 3, line 51 - column 4, line 21 see column 4, line 53 - column 4, line 56 see figures 1, 2, 7 --- -/-	21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 1998

Date of mailing of the international search report

05/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00749

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 723 812 A (TOSOH CORP) 31 July 1996 see column 1, line 7 - column 1, line 10 see column 2, line 58 - column 3, line 5 see column 4, line 21 - column 4, line 52	1,8,10, 19
A	see column 5, line 8 - column 6, line 4 see column 8, line 52 - column 9, line 1 see column 9, line 9 - column 10, line 23 see column 10, line 57 - column 11, line 7 see figures 1,2,4 ---	6,7,12, 13
A	EP 0 571 661 A (PACKARD INSTRUMENT CO INC) 1 December 1993 cited in the application see column 1, line 3 - column 1, line 40 see column 2, line 47 - column 5, line 27 see column 6, line 19 - column 6, line 29 see figures 1-7 ---	1,3-7,9, 12,15-21
A	US 4 948 442 A (MANNS ROY) 14 August 1990 see column 1, line 5 - column 1, line 20 see column 3, line 24 - column 5, line 6 see figures 1-7 ---	1,3-6, 10,13, 15-17, 19-21
A	US 5 508 197 A (HANSEN ANTHONY D A ET AL) 16 April 1996 see column 3, line 22 - column 3, line 64 see column 4, line 57 - column 5, line 30 see column 5, line 62 - column 6, line 42 see column 7, line 19 - column 8, line 24 see figures 1,2 -----	1-5,10, 13, 15-17,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00749

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5487872 A	30-01-1996	NONE	
EP 0723812 A	31-07-1996	JP 8196299 A US 5736106 A	06-08-1996 07-04-1998
EP 0571661 A	01-12-1993	US 5319436 A DE 9218704 U DE 69208352 D DE 69208352 T DE 571661 T US 5457527 A	07-06-1994 09-02-1995 28-03-1996 27-06-1996 18-05-1995 10-10-1995
US 4948442 A	14-08-1990	EP 0227802 A WO 8607606 A US 5047215 A	08-07-1987 31-12-1986 10-09-1991
US 5508197 A	16-04-1996	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00749

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01L3/00 B01L7/00 G01N21/25

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01L G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 487 872 A (HAFEMAN DEAN G ET AL) 30. Januar 1996 siehe Spalte 2, Zeile 3 - Spalte 2, Zeile 16 siehe Spalte 3, Zeile 6 - Spalte 3, Zeile 29 siehe Spalte 3, Zeile 51 - Spalte 4, Zeile 21	1,3,4, 6-8,12, 15-19
A	siehe Spalte 4, Zeile 53 - Spalte 4, Zeile 56 siehe Abbildungen 1,2,7 -/-	21

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Mai 1998

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

05/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Koch, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 723 812 A (TOSOH CORP) 31.Juli 1996 siehe Spalte 1, Zeile 7 - Spalte 1, Zeile 10 siehe Spalte 2, Zeile 58 - Spalte 3, Zeile 5 siehe Spalte 4, Zeile 21 - Spalte 4, Zeile 52	1,8,10,19
A	siehe Spalte 5, Zeile 8 - Spalte 6, Zeile 4 siehe Spalte 8, Zeile 52 - Spalte 9, Zeile 1 siehe Spalte 9, Zeile 9 - Spalte 10, Zeile 23 siehe Spalte 10, Zeile 57 - Spalte 11, Zeile 7 siehe Abbildungen 1,2,4 ---	6,7,12,13
A	EP 0 571 661 A (PACKARD INSTRUMENT CO INC) 1.Dezember 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 1, Zeile 3 - Spalte 1, Zeile 40 siehe Spalte 2, Zeile 47 - Spalte 5, Zeile 27 siehe Spalte 6, Zeile 19 - Spalte 6, Zeile 29 siehe Abbildungen 1-7 ---	1,3-7,9,12,15-21
A	US 4 948 442 A (MANNES ROY) 14.August 1990 siehe Spalte 1, Zeile 5 - Spalte 1, Zeile 20 siehe Spalte 3, Zeile 24 - Spalte 5, Zeile 6 siehe Abbildungen 1-7 ---	1,3-6,10,13,15-17,19-21
A	US 5 508 197 A (HANSEN ANTHONY D A ET AL) 16.April 1996 siehe Spalte 3, Zeile 22 - Spalte 3, Zeile 64 siehe Spalte 4, Zeile 57 - Spalte 5, Zeile 30 siehe Spalte 5, Zeile 62 - Spalte 6, Zeile 42 siehe Spalte 7, Zeile 19 - Spalte 8, Zeile 24 siehe Abbildungen 1,2 -----	1-5,10,13,15-17,19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00749

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5487872 A	30-01-1996	KEINE	
EP 0723812 A	31-07-1996	JP 8196299 A	06-08-1996
		US 5736106 A	07-04-1998
EP 0571661 A	01-12-1993	US 5319436 A	07-06-1994
		DE 9218704 U	09-02-1995
		DE 69208352 D	28-03-1996
		DE 69208352 T	27-06-1996
		DE 571661 T	18-05-1995
		US 5457527 A	10-10-1995
US 4948442 A	14-08-1990	EP 0227802 A	08-07-1987
		WO 8607606 A	31-12-1986
		US 5047215 A	10-09-1991
US 5508197 A	16-04-1996	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.